

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-153134

(43)Date of publication of application : 06.06.2000

(51)Int.Cl.

B01D 61/14
A61M 1/16
B01D 69/08
B01D 71/68

(21)Application number : 10-326903

(71)Applicant : TOYOBO CO LTD

(22)Date of filing : 17.11.1998

(72)Inventor : KYO MOTOKI
SAKURAI HIDEHIKO

(54) HIGH PERFORMANCE BLOOD PURIFYING MEMBRANE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare a high performance blood purifying membrane high in fractional characteristics.

SOLUTION: In a sieve coefficient [SCAlb(A)] of albumin measured using an albumin aq. soln. and a sieve coefficient [SCAlb(B)] measured using blood, $SCAlb(B)/SCAlb(A)$ is $0.03 \leq SCAlb(B)/SCAlb(A) \leq 0.4$, $SCAlb(A) \geq 0.1$ and $SCAlb(B) \leq 0.08$.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 15.02.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3424810

[Date of registration] 02.05.2003

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-153134

(P2000-153134A)

(43) 公開日 平成12年6月6日 (2000.6.6)

(51) Int. Cl.	識別記号	F I	テコード (参考)
B 0 1 D 61/14	5 0 0	B 0 1 D 61/14	5 0 0 4 C 0 7 7
A 6 1 M 1/16	5 0 0	A 6 1 M 1/16	5 0 0 4 D 0 0 6
B 0 1 D 69/08		B 0 1 D 69/08	
71/68		71/68	

審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平10-326903

(22) 出願日 平成10年11月17日 (1998. 11. 17)

(71) 出願人 000003160

東洋紡績株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

(72) 発明者 京 基樹

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内

(72) 発明者 根井 秀彦

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高性能血液浄化膜

(57) 【要約】

【課題】 高性能で分画特性の高い血液浄化膜を提供する。

【解決手段】 アルブミン水溶液で測定したアルブミンの篩い係数 (SCA1b (A)) と、血液で測定したアルブミンの篩い係数 (SCA1b (B)) について、 $SCA1b (B) / SCA1b (A)$ が、 $0.03 \leq SCA1b (B) / SCA1b (A) \leq 0.4$ であり、かつ $SCA1b (A) \geq 0.1$ 、 $SCA1b (B) \leq 0.08$ であることを特徴とする高性能血液浄化膜。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 5重量%のアルブミン水溶液を透過したときの透過開始から30分後のアルブミンの篩い係数(SCA1b(A))と、血液を透過したときの透過開始から30分後のアルブミンの篩い係数(SCA1b(B))について、 $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ が、 $0.03 \leq SCA1b(B)/SCA1b(A) \leq 0.4$ であり、かつ $SCA1b(A) \geq 0.1$ 、 $SCA1b(B) \leq 0.08$ であることを特徴とする高性能血液浄化膜。

【請求項2】 血液浄化膜であって、37℃、pH7.2に調整した5重量%の牛血清アルブミン水溶液で血液流量200ml/min、透過流量15ml/minの膜使用条件で該血液浄化膜1.5m²を充填したモジュールを用いて透過したとき、透過開始から30分後のアルブミンの篩い係数(SCA1b(A))と、蛋白濃度 6.5 ± 0.5 g/dlでヘマトクリット $30 \pm 3\%$ 、37℃に調整した牛血液を血液流量200ml/min、透過流量15ml/minで該血液浄化膜1.5m²を充填したモジュールで透過したとき、透過開始から30分後のアルブミンの篩い係数(SCA1b(B))について、 $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ が、 $0.03 \leq SCA1b(B)/SCA1b(A) \leq 0.4$ であり、かつ $SCA1b(A) \geq 0.1$ 、 $SCA1b(B) \leq 0.08$ であることを特徴とする高性能血液浄化膜。

【請求項3】 $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ が、 $0.03 \leq SCA1b(B)/SCA1b(A) \leq 0.1$ である請求項1又は2記載の高性能血液浄化膜。

【請求項4】 β_2 -ミクログロブリンの篩い係数が0.8以上である請求項1乃至3記載の高性能血液浄化膜。

【請求項5】 分子量約2万のデキストランの篩い係数が0.3以上である請求項1乃至4記載の高性能血液浄化膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規な血液浄化膜に関する。詳しくは腎不全などの治療に用いる膜であり、より高分子量物質の除去が可能な分画特性の高い血液浄化膜に関する。

【0002】

【従来の技術】腎不全に対する治療法として血液透析療法が確立され、今では透析歴30年を超える患者もみられるようになってきた。日本国内でもここ数年は透析患者が約8000人ずつ増え続けており、1997年の統計では約17万人に達したと報告されている。

【0003】しかし、長期的に透析を実施する患者には透析アミロイドーシス、疼痛、掻痒感をはじめとした合併症が多く報告されている。合併症の原因の一つとし

て、透析では十分に除去できない物質が存在するという考え方がある。そういった物質を除去するために透析膜の孔径が拡大された高透水量の膜が開発され、製造されるようになった。しかし、ただ単に孔径を拡大するだけでは、分子量67,000のアルブミンをはじめとした人体に有用な蛋白まで膜を透過してしまい、短期的には血圧低下、長期的には栄養失調に陥ることにつながりかねない。そこで、アルブミンの漏出量を最低限に抑えつつ、シャープな孔径分布をもつ、分画特性の高い膜の開発が試みられてきた。

【0004】すなわち、多くの尿毒症物質を除去しようとすると、孔径の拡大が必要であり、アルブミン漏出量が大きくなった膜になってしまう。逆にアルブミン漏出量を低減することに注力すると、尿毒症物質の除去が不十分になる。1985年の下条博士による透析アミロイドーシスの原因物質である分子量11,800の β_2 -ミクログロブリンの固定により、分子量11,800までの尿毒症物質の除去性能は高くなるような膜の開発が迫られてきた。

【0005】しかし、最近になって分子量2~4万ダルトンの尿毒症物質の存在が示唆されてきた。こういった物質の固定はまだされているとはいえないが、分画分子量の高い膜を使うほど、透析患者の疼痛や掻痒感が改善される報告が後をたない。例えば、補体系の第二経路におけるD因子は透析患者での血中濃度が正常人の10~20倍と報告されており、補体系の活性化により骨関節痛を惹起する可能性が示唆されている。補体D因子の分子量は約23,000であり、従来の透析膜では除去量が不充分である可能性が高く、蛋白漏出型の分画分子量の大きな膜で血液透析、あるいは血液透析濾過を行い、補体D因子の血中濃度を低減させ、骨関節痛を軽減させる取り組みがされている。

【0006】しかし、蛋白漏出型の分画分子量が高い膜は、同時にアルブミン漏出量も多いため、膜の使用は制限されてしまう。よって、分子量2~4万ダルトンの物質の除去を継続的に実施できる膜は存在しないのが現状である。

【0007】我々はこういった要求を満たすために鋭意研究を重ねた結果、血液と接触しないときはアルブミンも透過する能力があるものの、血液透析膜が血液接触したときにアルブミン漏出量を低く抑えつつ、極限まで孔径を拡大しているものの、膜の目詰まりが少ない血液透析膜の実現が可能であることを見出した。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は孔径は大きいものの、アルブミンの漏出量を最低限に抑えることができ、透析患者の合併症である疼痛、掻痒感を低減する高性能の血液透析膜を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は上記目的を達成

するために下記の構成を有する。

- ① 5重量%のアルブミン水溶液を透過したときの透過開始から30分後のアルブミンの篩い係数($SCA1b(A)$)と、血液を透過したときの透過開始から30分後のアルブミンの篩い係数($SCA1b(B)$)について、 $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ が、 $0.03 \leq SCA1b(B)/SCA1b(A) \leq 0.4$ であり、かつ $SCA1b(A) \geq 0.1$ 、 $SCA1b(B) \leq 0.08$ であることを特徴とする高性能血液浄化膜。
- ② 血液浄化膜であって、37℃、pH7.2に調整した5重量%の牛血清アルブミン水溶液で溶液流量200ml/min、透過流量15ml/minの膜使用条件で該血液浄化膜1.5m²を充填したモジュールを用いて透過したとき、透過開始から30分後のアルブミンの篩い係数($SCA1b(A)$)と、蛋白濃度6.5±0.5g/dlでヘマトクリット30±3%、37℃に調整した牛血液を血液流量200ml/min、透過流量15ml/minで該血液浄化膜1.5m²を充填したモジュールで透過したとき、透過開始から30分後のアルブミンの篩い係数($SCA1b(B)$)について、 $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ が、 $0.03 \leq SCA1b(B)/SCA1b(A) \leq 0.4$ であり、かつ $SCA1b(A) \geq 0.1$ 、 $SCA1b(B) \leq 0.08$ であることを特徴とする高性能血液浄化膜。
- ③ $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ が、 $0.03 \leq SCA1b(B)/SCA1b(A) \leq 0.1$ である上記①又は②記載の高性能血液浄化膜。
- ④ β_2 -ミクログロブリンの篩い係数が0.8以上で*

$$SCA1b(A) = 2 \times C_{f11}(A) / (C_{in}(A) + C_{out}(A))$$

式(1)

$$SCA1b(B) = 2 \times C_{f11}(B) / (C_{in}(B) + C_{out}(B))$$

式(2)

ここで $C_{f11}(A)$ 、 $C_{f11}(B)$ は透過液のアルブミン濃度であり、 $C_{in}(A)$ 、 $C_{in}(B)$ は膜へ入ってくる液のアルブミン濃度、 $C_{out}(A)$ 、 $C_{out}(B)$ は膜から出ていく液のアルブミン濃度である。(A)は測定液にアルブミン水溶液を用いたときの値であり、(B)は測定液に血液を用いたときの値である。

【0012】として、 $SCA1b(A)$ と $SCA1b(B)$ を測定することによってはじめて $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ が計算される。 $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ は、従来まで全く考慮に入れられなかった概念であり、この概念を用いて膜を説明することにより、本発明の効果が明らかとなる。 $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ が0.03以上、0.4以下を満たし、かつ $SCA1b(A)$ が0.1以上、 $SCA1b(B)$ が0.08以下であるとき、孔径は大きく尿毒症物質の除去能力が高いにもかかわらず、アルブミンの漏出量を最低限に抑えることができる膜が得られ

*ある上記①乃至③記載の高性能血液浄化膜。

- ⑤ 分子重約2万のデキストランの篩い係数が0.3以上である上記①乃至③記載の高性能血液浄化膜。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明の血液透析膜は、pH7.2に調整した5重量%の牛血清アルブミン水溶液で溶液流量200ml/min、透過流量15ml/minの膜使用条件で該血液浄化膜1.5m²を充填したモジュールを用いて透過したとき、透過開始から30分後のアルブミンの篩い係数($SCA1b(A)$)と、蛋白濃度6.5±0.5g/dlでヘマトクリット30±3%に調整した牛血液を血液流量200ml/min、透過流量15ml/minで該血液浄化膜1.5m²を充填したモジュールで透過したとき、透過開始から30分後のアルブミンの篩い係数($SCA1b(B)$)について、 $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ が、 $0.03 \leq SCA1b(B)/SCA1b(A) \leq 0.4$ であり、かつ $SCA1b(A) \geq 0.1$ 、 $SCA1b(B) \leq 0.08$ であるとき、孔径は大きく尿毒症物質の除去能力が高いにもかかわらず、アルブミンの漏出量を最低限に抑えることができるものである。

【0011】測定条件として実際の血液透析に近い条件を採用した。すなわち、流量200ml/min、透過流量(除水量)15ml/minである。しかし、篩い係数を測定することが目的のため、透析液は含まないで、透過液をサンプリングして篩い係数を求めた。 $SCA1b(A)$ 、 $SCA1b(B)$ は以下の式で算出される。

る。

【0013】 $SCA1b(B)/SCA1b(A)$ が0.03未満の場合は、血液と接触することにより極端に性能が落ちる場合である。アルブミン溶液では、アルブミンが膜に吸着し、膜性能を低下させることもあるが、血液ではアルブミンだけでなく、他の蛋白も多く含まれるだけでなく、赤血球などの細胞成分も含まれ、アルブミン水溶液と血液の $SCA1b$ に大きな乖離が生じることがある。

【0014】この現象は疎水性材料を用いて膜を形成したときによくみられるだけでなく、膜の血液接触面が粗くなっているときに多くみられる。これは血液接触面が疎水性、あるいは粗になることで、分子重の高い蛋白が、膜血液接触面に吸着、ときには膜内部にまで入り込んで膜性能を低下させると考えられる。この場合、血液と膜が接触することで、実質的な膜孔径が大きく低下し、膜使用中も膜の目詰まり等によって膜性能が低下し、続けるため、好ましくない。また、透過性能も低く、血

液透析透過、血液透過といった大置除水療法には全く対応できない膜となり、好ましくない。

【0015】逆にSCA1b(B)/SCA1b(A)が0.4を超えるときは2つの場合が考えられる。第一に膜の孔径が小さい場合である。この場合、膜孔径が小さいためにアルブミンをはじめとした蛋白の目詰まり、内表面への吸着が非常に少ないため、牛血系と水系での性能は小さくなる。すなわちSCA1b(A)もSCA1b(B)も非常に小さい状態である。透析アミロイドーシスの原因物質である β_2 -ミクログロブリン(分子量11,800)はもとより、補体D因子をはじめとした分子量2~4万の疼痛、痒痒感原因物質の除去はまず不可能であり好ましくない。 β_2 -ミクログロブリンを十分に除去するためには、0.8以上の β_2 -ミクログロブリンふるい係数が少なくとも必要であるが、この場合、0.8を超えることはまず不可能である。また、補体D因子をはじめとした分子量2~4万の物質の除去を視野に入れるためには分子量2万のデキストランの低い係数が0.3以上必要であるが、孔径が小さいと、このレベルは達成できない。

【0016】第二に血液を処理したときに蛋白漏出量が極端に多い場合である。すなわち、SCA1b(B)が大きいため、SCA1b(B)/SCA1b(A)が大きくなる状態である。この場合、尿毒症原因物質の除去能力が非常に高い血液透析膜となるが、人体に有用な蛋白であるアルブミンの漏出が多量であり、短期的には血圧低下、長期的には栄養失調に陥ることにつながりかねないため好ましくない。

【0017】つぎにSCA1b(A)であるが、SCA1b(A)が0.1未満であると、膜孔径が小さく分子量2~4万の疼痛、痒痒感原因物質の除去は極めて困難であるため、好ましくなく、SCA1b(A)が0.1以上であるが必要である。SCA1b(B)については、SCA1b(B)が0.08を超えると身体に有用な蛋白が過剰に漏出し、患者が危険な状態になることがあるため好ましくなく、SCA1b(B)が0.08以下であることが必要である。

【0018】よって $0.03 \leq \text{SCA1b(B)}/\text{SCA1b(A)} \leq 0.4$ 、かつSCA1b(A) ≥ 0.1 、SCA1b(B) ≤ 0.08 を満たすときに、孔径は大きく尿毒症物質の除去能力が高いにもかかわらず、アルブミンの漏出量を最低限に抑えることができる膜が得られる。そのため、SCA1b(B)/SCA1b(A)の値は膜の特性を説明する上で非常に重要な因子であるといえる。

【0019】 $0.03 \leq \text{SCA1b(B)}/\text{SCA1b(A)} \leq 0.4$ を満たす膜は、適度な孔径を有していると同時に血液との接触面が活性化されていることが必要である。孔径に関して適度な大きさより、小さくても大きくてもSCA1b(B)/SCA1b(A)は大きな

値となる。孔径が小さいと、蛋白の吸着、目詰まりが少なくなるためSCA1b(B)とSCA1b(A)の値の差が小さくなり、SCA1b(B)/SCA1b(A)が大きくなる。逆に孔径が大きすぎてもSCA1b(B)/SCA1b(A)の分子であるSCA1b(B)の値が大きくなるため、SCA1b(B)/SCA1b(A)は大きな値となる。よってSCA1b(B)/SCA1b(A)が極小となる領域の孔径が最も好ましく、具体的には0.4以下であることが必要である。しかし、血液との接触面が活性化されていないと、血液と接触することにより極端に性能が落ち、具体的にはSCA1b(B)/SCA1b(A)が0.03を下回る。血液に触れることで実質的な膜孔径が大きく低下し、膜使用中も膜の目詰まり等によって膜性能が低下し続ける。透過性能も低く、血液透析透過、血液透過といった大置除水療法には全く対応できない膜となる。

【0020】今まで述べてきたことより、SCA1b(B)/SCA1b(A)が0.03以上、0.4以下を満たしかつSCA1b(A) ≥ 0.1 、SCA1b(B) ≤ 0.08 のときにはじめて、適度な孔径を有し、膜の血液接触面が活性化された、透過性能に優れた膜が得られる。SCA1b(B)/SCA1b(A)が0.03以上、0.1以下の場合には、更に好ましい。

【0021】膜の形態は特に限定されるものではなく、中空糸型、平膜、その他の形式で、本発明を適用しても好ましい膜が得られるが、以下に述べていく乾湿式紡糸法による中空糸膜の製膜が血液接触面を活性化する方法としては最も好ましい。膜の素材となるポリマーも特に限定されるものでなく、再生セルロース系、酢酸セルロース系、ポリスルホン系、ポリアクリロニトリル系、ポリアミド系、PMMA、エポキシなどの膜素材で本発明が適用でき、好ましい膜が得られるがポリエーテルスルホンで膜孔径の制御が容易であり、最も好ましい。SCA1b(B)/SCA1b(A)が0.03以上、0.4以下かつSCA1b(A) ≥ 0.1 、SCA1b(B) ≤ 0.08 を実現するためには、前述の通り孔径をコントロールし、膜の血液接触面が活性化させることが必要である。孔径のコントロールする方法は既知の手段を応用することで可能である。すなわち、製膜法において膜素材となるポリマーと溶媒、内液組成、凝固浴などを制御することで可能である。

【0022】こうした膜孔径制御手段に加え、膜の血液接触面を活性化させる手段として、凝固浴で凝固させる前に、膜の血液接触面を凝固させて、微密層にしておくことが必要である。

【0023】膜の血液接触面を微密層にしてSCA1b(B)/SCA1b(A)が0.03以上、0.4以下かつSCA1b(A) ≥ 0.1 、SCA1b(B) ≤ 0.08 を実現するためには、凝固能力を向上させた紡糸原液を用いて、製膜することが効果的であることを我

10

20

30

40

50

々は発見した。すなわち、紡糸原液吐出とともに、凝固が速やかに起こり、凝固浴に達する前に膜が形成される。

【0024】具体的には、紡糸原液にポリマーと溶媒、非溶媒、親水化剤の4成分を用い、非溶媒の量を増やすことでエアギャップ部での凝固を促進することができる。さらに紡糸方法として乾湿式紡糸法を採用し、紡糸口金から吐出されてから、凝固浴に浸かるまでの間であるエアギャップ部の滞留時間を0.3秒以上2.4秒以内にすることで、エアギャップ部での凝固を完了させ、かつ安定した製造が可能となる。

【0025】溶媒に対する非溶媒の量は3:7から7:3（非溶媒:溶媒）が好ましい。非溶媒:溶媒の比率が3:7より小さい場合、すなわち、非溶媒の量が少ない場合、凝固能力が低く、凝固浴に達する前に凝固を完了することができない。これでは血液接触面を活性緻密膜にすることはできない。非溶媒:溶媒の比率が7:3より大きい場合、すなわち、非溶媒の量が非常に多い場合、紡糸原液が溶解せず、均一な凝固状態を得ることができず、好ましくない。非溶媒:溶媒の比率が4:6から5:5のとき、もっとも良好な性能を得ることができるが、紡糸原液中のポリマー濃度や親水化剤の量によって、最適な非溶媒比率は異なってくる。非溶媒は、溶媒と任意の割合で混合するがポリマーを溶解する能力はもたないものをいう。本発明では水、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセリン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテルなどが好ましい。

【0026】紡糸口金から吐出されてから、凝固浴に浸かるまでの間であるエアギャップ部の滞留時間は0.3秒以上2.4秒以内が好ましい。0.3秒未満の場合、凝固能力を促進した紡糸原液を用いても、凝固浴に達する前に凝固を完了することはできないので好ましくない。2.4秒以上の場合、エアギャップでの時間が長すぎるため、安定して製造ができなくなるので好ましくない。よって、エアギャップ部の滞留時間は0.3秒以上2.4秒以内が好ましい。さらに0.6秒以上1.2秒以内が最も好ましい。

【0027】また、本発明を用いた場合、紡糸原液中の親水化剤の量を減少させることができる。具体的には親水化剤が紡糸原液中の1から5重量%の量が十分である。これは血液接触面が活性化しているため、親水化剤の量が少なくても、血液性能を発現できるからである。

【0028】こうして得られた血液透析膜は $0.03 \leq \text{SCA1b(B)}/\text{SCA1b(A)} \leq 0.4$ かつ $\text{SCA1b(A)} \geq 0.1$ 、 $\text{SCA1b(B)} \leq 0.08$ を満たし、尿毒症物質の除去能力が高いものの、アルブミ

ンの漏出量は最低限に抑えることができる。以下に実施例を挙げて、本発明を説明するが、本発明はなんら限定されるものではない。

【0029】

【実施例】【実施例1】ポリエーテルスルホン（PE S）が23.0重量%、非溶媒としてトリエチレングリコール（TEG）を30.4重量%、溶媒にN-メチルピロリドン（NMP）45.6%（非溶媒:溶媒=4:6）、親水化剤にポリビニルピロリドンK-90（K90）を1.0重量%、内液濃度（NMP+水）が60%として、紡糸原液を40℃に保った二重紡糸口金の外側から、内液を二重紡糸口金の内側から吐出し、エアギャップ走行時間0.6秒に調節して膜厚38μmの中空糸膜を得た。こうして得られた中空糸膜の純水の透過性能を示す限外透過係数は $56 \text{ l ml/h r/m}^2/\text{mmHg}$ であった。

【0030】SCA1b(A)を測定するために、人体のアルブミン濃度に近い5重量%のアルブミン水溶液を準備して用いた。アルブミンにはナカライテスク製牛血清アルブミン（F-V）を用い、リン酸緩衝液に所定量の牛血清アルブミンを溶解し、水酸化ナトリウム水溶液でpHを7.2に調整した。こうして得られた水溶液を37℃に保ち、溶液流量 200 ml/min 、透過流量 15 ml/min の膜使用条件で該血液浄化膜を用いて透過し、モジュールの入口部での液、モジュールの出口部での液、透過液を7ml採取した。採取した液にはアルブミン以外の蛋白を含まないため、紫外線光（波長280nm）の吸光度を測定することで定量化した。入口部と出口部の採取液は、リン酸緩衝液を用い、50倍に希釈して吸光度を測定し、希釈倍率である50を吸光度にかけて正しい濃度を得られるようにした。透過液はSCA1b(A)の値で大きく変わるが、そのまま吸光度を測定して、0.800を超えない場合はそのまま測定し、0.800を超える場合は2~50倍の倍率で希釈し、吸光度が0.100以上0.800以下になるようにして吸光度を得て、希釈した倍率と吸光度の積を求めると正しい濃度を得られるようにした。この場合は50倍で希釈して吸光度を求めた。こうして測定されたSCA1b(A)は0.522だった。

【0031】SCA1b(B)は蛋白濃度 $6.5 \pm 0.5 \text{ g/dl}$ でヘマトクリット $30 \pm 3\%$ に調整した血液を用いて測定した。血液には牛血液を採取し、牛血漿あるいは生理食塩水を加えて、蛋白濃度 $6.5 \pm 0.5 \text{ g/dl}$ でかつ、ヘマトクリット $30 \pm 3\%$ に調整した。蛋白濃度、ヘマトクリット共に正常なヒトの値よりはやや低めであるが、透析患者としては平均的な値であり、この場合、蛋白濃度 6.6 g/dl 、ヘマトクリット31%のウシ血液を用いた。こうして得られたウシ血液を37℃に保ち、血液流量 200 ml/min 、透過流量 15 ml/min の膜使用条件で該血液浄化膜を用いて

濾過し、モジュールの入口部での血液、モジュールの出口部での血液、及び濾過液を7ml採取した。採取した血液はすぐに6,000rpmにて遠心分離し、その上澄みである血漿を得た。血漿と濾過液のアルブミン濃度(Cf11(B))には、アルブミンだけでなく、他の蛋白も含まれているため、アルブミンの濃度は、和光純薬製アルブミンテストワコー(BCG法)にて定量化した。入口血漿と出口血漿は20μl採取してキットの試薬を用いて定量化したが、濾過液のアルブミン濃度は通常の血液透析膜では得られないため、濾過液を200μl採取して定量化した。採取するサンプル量によって、検査値を作成し、吸光度をアルブミン濃度に換算するのはいう*

$$SC\beta, MG = 2 \times Cf11(\beta, MG) / (Cin(\beta, MG) + Cout(\beta, MG))$$

式(3)

【0033】ここでいうCf11(β, MG)は濾過液のβ, MG濃度、Cin(β, MG)は入口部血漿のβ, MG濃度、Cout(β, MG)は出口部血漿のβ, MG濃度である。こうして求めたSCβ, MGは0.950であり、β, MGを十分に除去するために必要な0.8以上のSCβ, MGが実現されていた。分子量20万のデキストランの篩係数もSCA1b(B)を求め

$$SCfitcDex20,000 = 2 \times Cf11(fitcDex) / (Cin(fitcDex) + Cout(fitcDex))$$

式(4)

【0034】ここでいうCf11(fitcDex)は濾過液のfitcDex20,000濃度、Cin(fitcDex)は入口部血漿のfitcDex20,000濃度、Cout(fitcDex)は出口部血漿のfitcDex20,000濃度である。こうして求めたSCfitcDex20,000は0.342と0.3を超えており、縮体D因子をはじめとした分子量2~4万の疼痛、搔痒感原因物質の除去を視野に入れた治療が可能である。

【0035】【実施例2】ポリエーテルスルホン(PE S)が19.0重量%、非溶媒としてトリエチレングリコール(TEG)を38.0重量%、溶媒にN-メチルピロリドン(NMP)38.0%(非溶媒:溶媒=5:5)、親水化剤にポリビニルピロリドンK-90(K90)を5.0重量%、内液濃度(NMP+水)が60%として、紡糸原液を52℃に保った二重紡糸口金の外側から、内液を二重紡糸口金の内側から吐出し、エアギャップ走行時間1.0秒に調節して膜厚30μmの中空糸膜を得た。こうして得られた中空糸膜の純水の透過性能を示す限外透過係数は255ml/hr/m²/mmHgであった。

【0036】実施例1で示した方法を適応してSCA1b(A)、SCA1b(B)を測定したところ、SCA1b(A)は0.218、SCA1b(B)は0.015であり、SCA1b(B)/SCA1b(A)は0.069となり、0.03以上、0.4以下を満たしていた。

*までもない。こうして測定したSCA1b(B)は0.019であった。これより、SCA1b(B)/SCA1b(A)は0.036となり、0.03以上、0.4以下を満たしていた。

【0032】SCβ, MGを求める方法は、SCA1b(B)を求める際に、測定する牛血へあらかじめ、シグマ社製ヒト尿由来β₂-ミクログロブリン(β₂MG)を0.1mg/lの濃度で加えておき、膜を血液濾過したときに得られた入口部血漿と出口部血漿、濾過液を5倍に希釈し、β₂MG濃度をグラサイムβ₂-ミクログロブリンEIAテスト(和光純薬製)を用いて定量化し、SCβ, MGを式(3)にて計算した。

※9.600を牛血へ25mg/lの濃度で加えておき、血液濾過ときに得られた入口部血漿、出口部血漿、濾過液を100μl試験管に採り、ヘパリン化生理食塩水(ヘパリン3単位/ml)を5ml加えて約50倍に希釈し、濾過液には血漿100μlを加え、蛋白濃度を調整し、ブランクには血漿100μlにヘパリン化生理食塩水5ml加えたものを使って蛍光分光計で定量化し、SCfitcDex20,000を求めた。

た。SCA1b(B)と同時に測定したSCβ, MGは0.891と非常に良好であり、SCfitcDexは0.376と0.3を超えていた。

【0037】【比較例1】ポリエーテルスルホン(PE S)が23.0重量%、非溶媒は添加せず、溶媒にN-メチルピロリドン(NMP)74.0%(非溶媒:溶媒=0:10)、親水化剤にポリビニルピロリドンK-90(K90)を3.0重量%、内液濃度(NMP+水)が50%として、紡糸原液を二重紡糸口金の外側から、内液を40℃に保った二重紡糸口金の内側から吐出し、エアギャップ走行時間1.2秒に調節して膜厚31μmの中空糸膜を得た。こうして得られた中空糸膜の純水の限外透過係数は100ml/hr/m²/mmHgだった。SCA1b(A)は0.832、SCA1b(B)は0.523であり、SCA1b(B)/SCA1b(A)は0.629と0.4未満を満たしていなかった。このときのSCβ, MGは0.902、SCfitcDexは0.633と高かったが、SCA1b(B)が0.523と高く、この膜では患者からのアルブミン漏出量が極めて多く、患者を危険な状態にさらすことになる。これは紡糸原液に非溶媒が添加されておらず、凝固能力が低く、エアギャップ走行時間1.2秒を設定しても、膜構造が決定する前に凝固浴に入るため、膜内表面に活性層が形成されておらず、内面が粗になり蛋白漏出量が增大したためである。

【0038】【比較例2】ポリエーテルスルホン(PE

S)が18.0重量%、非溶媒にトリエチレングリコール(TEG)を7.7重量%、溶媒にN-メチルピロリドン(NMP)69.3%(非溶媒:溶媒=1:9)、親水化剤にポリビニルピロリドンK-90(K90)を5.0重量%、内液濃度(NMP+水)が60%として、紡糸原液を39℃に保った二重紡糸口金の外側から、内液を二重紡糸口金の内側から吐出し、エアギャップ走行時間0.6秒に調節して膜厚30 μ mの中空糸膜を得た。こうして得られた中空糸膜の純水の限外透過係数は181ml/hr/m²/mmHgだった。このときSCA1b(A)は0.193、SCA1b(B)は0.005であり、SCA1b(B)/SCA1b(A) *

* (A)は0.026と0.03を超えていなかった。SC β 2MGも0.381、SCfitcDexは0.142と極めて低く、水系での性能が良好だったのに対し、血液系膜孔径が小さい膜となった。これでは分子重2~4万ダルトンの疼痛、搔痒感原因物質の除去は望むことはできない。このように非溶媒の添加量が少ない場合、内面の凝固が完了しないうちに凝固浴に入るため、内面が活性線密層とならず、蛋白を多く吸着する膜となり、水系性能に比べて血液性能が発現しない膜となる。【0039】

【表1】

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
ポリマー種類	PES	PES	PES	PES
ポリマー濃度	23.0%	19.0%	23.0%	18.0%
非溶媒種類	TEG	TEG	添加なし	TEG
非溶媒濃度	30.4%	38.0%		7.7%
親水化剤種類	K90	K90	K90	K90
親水化剤量	1.0%	6.0%	3.0%	5.0%
溶媒種類	NMP	NMP	NMP	NMP
溶媒量	45.6%	38.0	74.0%	69.3%
紡糸原液温度	40℃	52℃	40℃	39℃
内液濃度	60%	60%	50%	60%
エアギャップ走行時間	0.6秒	1.0秒	1.2秒	0.6秒
膜厚(μ m)	38	30	31	30
純水の限外透過係数 (ml/hr/m ² /mmHg)	561	255	100	181
SC β 2MG	0.950	0.891	0.902	0.381
SCfitcDex20000	0.342	0.376	0.833	0.142
SCA1b(B)	0.019	0.015	0.523	0.005
SCA1b(A)	0.522	0.218	0.832	0.193
SCA1b(B)/SCA1b(A)	0.036	0.069	0.629	0.026

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C077 AA05 BB01 BB02 JJ03 JJ09
JJ12 KK12 KK13 LL02 LL05
LL22 NN05 NN18 PP03 PP04
PP13 PP15 PP18
4D006 GA13 MA01 MA31 MB02 MB06
MC12 MC18 MC37 MC39 MC54
MC62 MC63X NA04 NA10
NA12 NA16 PA01 PB09 PB52
PC41 PC47

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.